

© А.Н.Ни, В.Н.Лучанинова, В.В.Попова, О.В.Семешина, 2004
УДК 616.613-053.2:612.015.3

А.Н. Ни, В.Н. Лучанинова, В.В. Попова, О.В. Семешина

СТРУКТУРА ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

A.N. Nee, V.N. Luchaninova, V.V. Popova, O.V. Semeshina

STRUCTURE OF HOMEOSTATIC RENAL FUNCTIONS IN DYSMETABOLIC NEPHROPATHIES IN CHILDREN

Кафедры терапии факультета повышения квалификации и детских болезней №2 Владивостокского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить показатели водно-электролитного обмена и стабильности мочи у детей с дисметаболическими нефропатиями. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 118 детей от 5 до 16 лет с дисметаболической нефропатией. Биохимические методы исследования мочи включали: определение суточного диуреза (СД), pH мочи, экскреции аммиака, титруемой кислотности, концентрации и экскреции основных ионов: натрия, калия, неорганического фосфора, хлора. Риск кристаллизации мочи по отношению к солям щавелевой и мочевой кислот выявлялся по определению ионов кальция и магния атомно-адсорбционным методом. Показатели факторов стабильности мочи и тестов на кальцифилаксию, перекиси и полярные липиды проводили с помощью стандартных методик, разработанных Э.Ю.Юрьевой (1984). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Определены некоторые компоненты структуры канальцевых дисфункций при дисметаболических нефропатиях у детей. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлены изменения показателей функционального состояния почек, мембранной деструкции и факторов стабильности мочи, наиболее выраженные в группах детей с наличием метаболических нарушений в сочетании с воспалительными заболеваниями почек и неинфекционной патологией органов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: дисметаболические нефропатии, гомеостатические почечные функции, дети.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the indices of water-electrolyte metabolism and stability of urine in children with dismetabolic nephropathies. **PATIENTS AND METHODS.** The observations were performed in 118 dismetabolic nephropathy children aged from 5 to 16 years. The biochemical methods of the analysis of urine included the following: diurnal urine excretion, urine pH, excretion of ammonia, titrated acidity, concentration and excretion of basic ions (sodium, potassium, inorganic phosphorus, chlorine). Risk of crystallization of urine in relation to the salts of oxalic and uric acids was detected by determining calcium and magnesium ions by the atom-adsorption method. The indices of factors of urine stability and calciphyllaxis tests, peroxide and polar lipid tests were studied by standard methods developed by E.Yu.Yurieva (1984). **RESULTS.** Certain components of the structure of tubular dysfunction were determined in children with dismetabolic nephropathies. **CONCLUSION.** Changes in indices of the functional state of the kidneys, membrane destruction and urine stability factors were revealed which were better expressed in groups of children with metabolic disorders in combination with inflammatory diseases of the kidneys and non-infectious pathology of organs of the gastro-intestinal tract.

Key words: dismetabolic nephropathies, homeostatic renal functions, children.

ВВЕДЕНИЕ

Основной физиологической функцией почек является поддержание гомеостатических параметров организма путем выведения воды, электролитов и метаболитов. Почки выполняют избирательную очистительную функцию, обеспечивают поддержание водно-электролитного баланса, кислотно-основного равновесия, азотистого обмена, артериального давления, секретируют в кровь вещества, обладающие гормональной активностью [1, 2]. Изменения функционального состояния почек или структурные сдвиги на уровне различных элементов нефрона, возникающие при дисметаболических нефропатиях (ДМН), индуцированы различными факторами, в том числе повышением

биосинтеза и экскреции различных метаболитов в условиях генетически обусловленной нестабильности мембран [1–5]. Вместе с тем обменные нарушения не ограничиваются поражением только почек. Нередко в патологический процесс вовлекаются и другие органы и системы, чаще всего желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [6–8]. Это определяется единой функциональной организацией пищеварительной и выделительной систем: общий план строения, общие физиологические (всасывание/реабсорбция, секреция, моторная активность) и патологические (нарушение всасывания/реабсорбции, секреции, моторные нарушения, микробиологические и иммунологические) процессы [6]. Изучение характера изменений гомеостатических почечных функций при

ДМН, а также в сочетании последней с воспалительными заболеваниями почек и неинфекционной патологией органов желудочно-кишечного тракта у детей и явилось целью нашего исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 118 детей от 5 до 16 лет, основные клинические проявления у которых позволили отнести их в группу детей с дисметаболической нефропатией (дизурические расстройства, постоянная кристаллурия, микрогематурия и/или протеинурия, повышение гидрорекисей в моче, тубулярные дисфункции, гиперстенурия, олигурия, умеренный абдоминальный синдром) [9]. Больные дети были разделены на 3 группы. Группу 1 составили 15 детей (12,7%) с ДМН, девочек – 10 (66,7%), мальчиков – 5 (33,3%), причем у 3 из них сформировалась мочекаменная болезнь. Структура дисметаболических нарушений у них была представлена следующим образом: оксалурия – у 11, уратурия – у 3 детей и у 1 ребенка определялась смешанная кристаллурия.

В группу 2 вошли 62 ребенка (52,5%), у которых метаболические нарушения осложнились заболеваниями почек: пиелонефритом у 57 детей, интерстициальным нефритом у 5 детей. Указанные клинические формы были в стадии клинко-лабораторной ремиссии. Девочек в группе было – 52 (83,9%), мальчиков – 10 (16,1%). Дисметаболические нарушения среди них распределились следующим образом: оксалурия – у 46 детей (74,2%), уратная кристаллурия – у 4 (6,5%), смешанная кристаллурия – у 12 (19,4%). В эту группу также вошли трое детей с мочекаменной болезнью и сопутствующим хроническим пиелонефритом.

В группу 3 вошли 44 ребенка (37,3%) с ДМН в сочетании с неинфекционными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (НЗ ЖКТ) и/или гепатобилиарной системы, из них мальчиков – 16 (36,4%), девочек – 28 (63,6%). Спектр заболеваний был представлен хроническим поверхностным гастритом с сохраненной кис-

лотообразующей функцией у 21 ребенка (47,7%); гастродуоденит выявлялся у 6 детей (13,6%) и у 17 (38,6%) определялась дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу. Указанные нозологические формы были в стадии клинко-лабораторной ремиссии. Структура дисметаболических нарушений в этой группе представлена следующим образом: детей с оксалурией было 34 человека (72,3%), уратной кристаллурией – 3 (6,8%) и смешанной – 7 человек (15,9%).

Функциональное состояние почек оценивалось при помощи исследования мочи, которое включало определение суточного диуреза (СД), pH мочи, экскреции аммиака, титруемой кислотности, концентрации и экскреции основных ионов: натрия, калия, неорганического фосфора, хлора. Риск кристаллизации мочи по отношению к солям щавелевой и мочевой кислот выявлялся по определению ионов кальция и магния атомно-адсорбционным методом. Показатели факторов стабильности мочи и тестов на кальцифилаксию, перекиси и полярные липиды проводили с помощью стандартных методик, разработанных Э.Ю.Юрьевой (1984).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении сравнительного анализа функционального состояния почек выявлено во всех группах снижение суточного диуреза (СД) по отношению к значениям в контрольной группе (табл. 1). Это закономерно, т.к. нарушения функции почек при дисметаболических нефропатиях клинически в первую очередь проявляются изменением суточного коли-

Таблица 1

Сравнительная характеристика некоторых показателей ($\bar{X} \pm m$) канальцевых функций почек у детей с дисметаболическими нефропатиями

Показатели	Контрольная группа	Группа детей с ДМН	Группа детей с ДМН в сочетании с заболеваниями почек	Группа детей с ДМН в сочетании с НЗ ЖКТ
СД, мл	870,96±54,8	847,0±85,54	837,0±46,1	771,6±48,45
Na ⁺ концентрация, ммоль/л	64,77±5,3	76,3 ± 6,21	65,4±4,07	77,33±3,87
Na ⁺ экскреция, г/сут	1,06±0,1	1,3±0,34	1,87±0,3	1,3*±0,3
Cl ⁻ концентрация, ммоль/л	245,3±41,5	398,3**±17,72	216±26,5	251,4±44,9
Cl ⁻ экскреция, г/сут	8,69±1,4	14,12**±0,62	7,66±0,9	7,32±1,25
K ⁺ концентрация, ммоль/л	21,2±2,2	33,32**±3,75	22,0±2,1	21,0±3,5
K ⁺ экскреция, мг/сут	0,8±0,1	1,06±0,2	0,8±0,1	0,87±0,2
Ca ⁺⁺ концентрация, ммоль/л	3,03±0,13	4,09**±0,14	4,9***±0,32	49,3***±0,5
Ca ⁺⁺ экскреция, мг/сут	121,63±5,43	165,1*±19,45	152,33±4,56	152,3***±4,56
Mg ⁺⁺ концентрация, ммоль/л	3,85±0,17	2,5***±0,29	2,9±0,36	2,94*±0,36
Mg ⁺⁺ экскреция, мг/сут	79,66±5,2	61,98±7,49	47,02±4,5	71,1±8,9
аммиак, ммоль/сут	97,4±23,2	91,5±33	117,7±20,47	86,0±20,8
титруемая кислотн., ммоль/сут	28,5±2,7	30,26±4,5	33,0±4,1	35,49±5,64
pH	5,92±0,2	5,4±0,2	5,7±0,1	5,6±0,1
оксалаты, мг/сут	18,2±0,6	78,77***±0,2	79,9***±7,77	66,9***±4,5
мочевая кислота, мг/сут	552,75±46,8	1158***±65,1	1233***±70,1	1400,2***±87,06
P ⁻ концентрация, ммоль/л	17,1±2,3	22,99±3,16	17,28±2,6	11,2±1,8
P ⁻ экскреция, г/сут	516,1±6,9	710,6±97,95	534,2±80,56	346,2±55,8

Примечание: все показатели сравнивались с контролем, * – p<0,05; ** – p<0,001; *** – p<0,001.

**Соотношение концентрации и экскреции ионов у детей
с дисметаболическими нефропатиями ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Нормативы	Группы			
		Контрольная группа	Группа детей с ДМН	Группа детей с ДМН в сочетании с заболеваниями почек	Группа детей с ДМН в сочетании с НЗ ЖКТ
Na/Cl концентрация	0,6±0,1	0,76±0,06 $p_1 > 0,05$	0,32±0,05 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,35±0,03 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,38±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Na/Cl экскреция	0,17±0,1	0,21±0,05 $p_1 > 0,05$	0,28±0,03 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,3±0,05 $p_1 > 0,05$	0,3±0,07 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Ca/Mg концентрация	0,6±0,1	0,71±0,14 $p_1 > 0,05$	2,57±0,12 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,21±0,18 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,1±0,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Ca/Mg экскреция	0,53±0,17	0,71±0,05 $p_1 > 0,05$	2,69±0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,2±0,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,16±0,57 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий величин по отношению к нормативам, p_2 – достоверность различий величин по отношению к контролю.

чества мочи [9, 10]. Чаще снижение по отношению к контролю отмечено в группе детей с ДМН в сочетании с неинфекционной патологией органов ЖКТ.

Концентрация иона натрия во всех группах находилась в пределах нормативных значений и не отличалась от контрольных показателей, однако выявлено достоверное превышение значений в группе 3 по сравнению с величинами в группе 2 ($p < 0,05$). Следует думать, что даже такое незначительное превышение концентрации иона натрия в группе 3, возможно, способствовало большей задержке жидкости в интерстициальной ткани и тем самым более выраженному снижению уровня диуреза. Экскреция Na^+ была наименьшей в контрольной группе при наибольшем увеличении показателя в группе 2. Характер изменений содержания и экскреции ионов хлора в группах различен. Так, наибольшие значения концентрации и экскреции выявлены у детей с ДМН, и увеличение составило 1,6 раза ($p < 0,01$), при этом в группе 3 достоверных изменений данных показателей получено не было (табл.2).

Для объективной оценки степени снижения СД мы определяли показатель соотношения концентрации и экскреции ионов натрия и хлора, как основных ионов, определяющих величину диуреза (табл.2). Наиболее интересным представляется сравнение соотношений ионов натрия и хлора по группам: нормативные показатели и показатели в контрольной группе детей были близки по значению, при этом во всех группах (1, 2 и 3) они достоверно превышали значения в контроле (соответственно от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Соотношение по экскреции ионов превышали показатели в контроле у всех детей с метаболическими нарушениями, при достоверном их увеличении в группе 2 и

3, что, согласно механизму формирования и экскреции мочи, обуславливает наименьшие значения СД именно в этих группах. Подтверждением последнего служит выявленная положительная корреляционная связь между значениями суточного диуреза и экскрецией ионов натрия и хлора по группам ($r=0,56$).

Калиевый гомеостаз у детей с различными типами ДМН по отношению к значениям в контрольной группе сохранялся на уровне нормативных показателей. Достоверное увеличение концентрации и экскреции дан-

ного иона выявлено только в группе детей с ДМН по отношению к показателям в контроле ($p < 0,01$), а в группе 2 и 3 величины были близки между собой (см. табл.1). Отсутствие значимых отклонений от нормативных величин позволяет говорить о нормальном функционировании собирательных трубочек коркового вещества почек у детей с различными типами метаболических нарушений.

Оценка показателей основного иона, определяющего стабильность мочи в отношении оксалатов кальция – иона магния, выявила снижение концентрации этого иона у всех больных детей по сравнению с контролем. В группе детей с ДМН снижение составило 1,5 раза, в группе детей с ДМН в сочетании с воспалительными заболеваниями почек – 2 раза и в группе детей с ДМН в сочетании с неинфекционной патологией органов ЖКТ – 1,3 раза. При этом достоверное снижение экскреции выявлено только в группе 2 ($p < 0,001$). В группах 1 и 3 значения находились на нижней границе нормы. Что касается значений концентрации иона кальция, то превышение показателей концентрации по отношению к контрольным величинам отмечалось во всех группах больных детей. В группе 1 увеличение соответствовало 1,8 раза, в группе 2 – 2,1 раза, в группе 3 – 1,6 раза. Гиперкальциурия всегда сопровождается и является одним из основных патогномичных симптомов нарушения метаболизма щавелевой кислоты. В наших исследованиях повышение экскреции этого метаболита закономерно у всех обследованных детей по отношению к значениям в контрольной группе в среднем в 1,3 раза (соответственно по группам в 1,35 – 1,3 – 1,25 раза).

Кальциево/магниевое соотношение по концентрации ионов к контрольным значениям в группах в среднем было выше в 3,6 раза, а по отношению к

экскреции ионов – в 4,2 раза (см. табл.2). Выявлена отрицательная корреляция между показателями экскреции кальция и концентрацией магния во всех трех группах детей с ДМН соответственно ($r=-0,44$), ($r=-0,56$) и ($r=-0,51$).

В.А.Алмазов (1999) отмечал, что общее число экскретируемых почкой ионов H^+ , а, следовательно, и уровня pH мочи, определяется суммой реабсорбированных ионов бикарбоната и экскретируемых титруемых кислот и аммония. Нормальные величины экскреции титруемых кислот составляют 10-30 ммоль/сут. В наших исследованиях достоверных различий показателей аммониацидогенеза получено не было, что сочетается с отсутствием достоверных колебаний pH мочи по группам. Величины pH колебались в пределах слабощелочных значений от 5,4 в группе детей с ДМН до 5,92 в контрольной группе, что косвенно характеризует отсутствие стадии обострения у больных детей. Выявлена прямая корреляционная связь между показателями аммониацидогенеза и pH по группам: $r=0,54$; $r=0,6$ и $r=0,61$ соответственно.

Нормальная величина экскреции оксалатов составляет 1 мг/кг/сут, но не более 40 мг/сут. Показатели экскреции оксалатов в обследуемых группах детей достоверно превышали контрольные величины (в среднем в 4,1 раза), при этом наивысшие значения определялись в группе детей с обменными нефропатиями, осложненными воспалительными заболеваниями почек (см. табл.1). Выявлена положительная корреляционная связь между показателями экскреции оксалатов и экскрецией иона кальция во всех группах $r=0,61$ и одновременно отрицательная корреляционная связь между значениями оксалурии и концентрацией магния в моче (от $r=-0,48$ до $r=-0,54$ соответственно). Реализации оксалатно-кальциевой кристаллурии способствует увеличение экскреции мочевой кислоты, особенно в сочетании с низкими значениями концентрации иона магния, т.к. мочевая кислота является нуклеатором роста оксалатного камня. Одновременно с этим при снижении pH мочи ниже 5,75 мочевая кислота становится недиссоциированной и приводит к образованию малорастворимых форм [11], что наблюдалось в группах обследованных детей. Следовательно, урикозурия может служить критерием повреждения конечных отделов канальцев почек. Самые высокие показатели уриатурии выявлены в группе детей с ДМН в сочетании с неинфекционными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (см. табл.1). Учитывая межсистемные параллели строения и функционирования мочевыделительной и пищеварительной систем, патология последней, по всей видимости,

оказывает большее влияние в процессе образования и экскреции солей мочевой кислоты.

В связи с участием иона фосфора в большинстве обменных процессов, протекающих с затратой энергии, основным источником которой является АТФ, необходимость в постоянном достаточном количестве этого иона определяет его значимость, поэтому нормативные величины колеблются в широких пределах (от 12,9 – 42 ммоль/сут) [9, 12]. В наших исследованиях исходные значения концентрации и экскреции этого иона достоверно не отличались от нормативных показателей, при незначительном снижении значений в группе 3. Это позволяет говорить о достаточной энергетической обеспеченности детей в исследуемых группах и косвенно свидетельствует о стадии ремиссии воспалительного процесса и согласуется с литературными данными (см. табл.1) [2].

ОБСУЖДЕНИЕ

Наряду с определением уровня оксалурии и уриатурии о состоянии стабильности мочи по отношению к камнеобразованию и соответственно о степени нарушений гомеостатических почечных функций можно судить по изменениям антикристаллообразующей способности мочи (АКОС), которые в среднем по группам определялись у 77,6% детей.

В группе детей с ДМН этот показатель составил – 80%, в группе детей с ДМН в сочетании с воспалительными заболеваниями почек был наивысшим – 84,6% и в группе детей с ДМН и наличием неинфекционных заболеваний органов ЖКТ – 68,2%.

Среди выявленных нарушений стабильности мочи преобладали нарушения в отношении оксалатов кальция в среднем у 60,7% детей, в отношении к фосфатам и трипельфосфатам кальция – у 35% и 31% соответственно. Сочетанные нарушения в виде оксалатно-фосфатной, оксалатно-трипельфосфатной и оксалатно-фосфатной-трипельфосфатной кальциурии наиболее часто встречались в группах детей с ДМН и в сочетании ДМН с неинфекционными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, что свидетельствует о единстве патогенетических механизмов, лежащих в основе различных обменных нарушений.

О мембранной деструкции косвенно можно судить по степени липидурии и образованию перекисей в моче, т.к. они в силу патогенетических механизмов определяют уровень гипероксалурии [2, 10, 12, 13]. Закономерно, что изменения этих показателей в контрольной группе отсутствовали. При этом в группе 1 липидурия выявлялась у 26,6% детей, из них у половины с высокой степенью ак-

тивности; в группе 2 – у 38,7% (из них с высокой степенью активности в 41,6%) и в группе 3 – у 27,3% детей при наличии высокой степени активности у трети больных. Перекиси в моче в группах детей с ДМН определялись в среднем в 26,4% случаев. Подтверждением патогенетического механизма нарушения клеточного гомеостаза кальция в группах сравнения служит прямая корреляционная связь между этими показателями и уровнем кальциурии ($r=0,68$, $r=0,78$, $r=0,62$ соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определены некоторые компоненты структуры канальцевых дисфункций при дисметаболических нефропатиях у детей: снижение суточного диуреза; умеренное увеличение концентрации иона натрия; увеличение соотношения экскреций ионов натрия и хлора; значительное снижение концентрации иона магния при одновременном повышении концентрации ионов кальция, что закономерно привело к увеличению кальциево/магниевого соотношения; выраженная оксалурия; урикозурия; изменения показателей антикристаллообразующей способности мочи; липидурия и наличие перекисей в моче. Более выраженные изменения показателей функционального состояния почек, мембранной деструкции и факторов стабильности мочи выявлены у детей с наличием метаболических нарушений в сочетании с воспалительными заболеваниями почек либо с неинфекционной па-

тологией органов желудочно-кишечного тракта, что указывает на глубину тубулоинтерстициальных нарушений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вандер А. *Физиология почек: пер. с англ.* Питер, СПб, 2000
2. *Наследственные и семейные поражения почек у детей.* Медицина, Л, 1992
3. Алмазов ВА, Петрищев НН, Шляхто ЕВ. *Клиническая патофизиология почек.* ВУНМЦ МЗ РФ, М, 1999
4. Berg W. Metabolism and pathophysiology of oxalic acid. *Urologie und Nephrologie* 1990; 83 (9): 481-488
5. Monte M, Garsia-Nieto V, Domenech V et al. Study of renal metabolic disturbance related to renal lithiasis at school age in very-low-birth-weight children. *Nephrol* 1998; 79: 269-273
6. Бельмер СВ, Гасилина ТВ. Почки и кишечник – морфофункциональное и клиническое сопоставление. *Практик нефрология* 1998; 2: 44-47
7. Габдулисламова ОА. Состояние билиарной системы при оксалатной нефропатии у детей. *Педиатрия* 1993; 2: 109-110
8. Мазурин АВ, Лыкова ОБ, Островская ЛВ и др. Гастро-дуоденальная патология при пиелонефритах у детей. *Педиатрия* 1991; 3: 15-19
9. Вельтищев ЮЕ, Юрьева ЭА. *Детская нефрология.* Медицина, Л, 1989
10. Saborio P, Scheinman J. Genetic Renal disease. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 174-183
11. Агаджанян ИГ. *Механизмы и эффективность лечебного действия углекислых маломинерализованных вод при мочекаменной болезни и хроническом пиелонефрите (клинико-экспериментальное исследование).* Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук, М., 1981
12. Юрьева ЭА, Архипова ОГ, Баландина ЕК. *Проблемы мембранной патологии в педиатрии.* Медицина, М, 1984
13. Andrial M, Selvan R. Renal calcium oxalate binding problem: Studes on its properties. *Kidney Int* 1998; 53: 125-129

Поступила в редакцию 18.10.2003 г.